

BAZI MATERNAL SERUM DEĞERLERİ KULLANILARAK PRENATAL DOWN SENDROMU TARAMASI

SCREENING PRENATAL DOWN SYNDROME BY USING MATERNAL SERUM MARKERS

Serhat Dinlemez¹, Nurettin Aka¹, Sibel Aka², E. Zeynep Tuzcular Vural³, Eşref Yazıcıoğlu⁴

Özet

Gebe kadınların genel popülasyonu araştırıldığında, gebeliğin ikinci trimestrinde, maternal serum alfa-fetoprotein (MS-AFP) ölçümü ile Down sendromu belirlenebilmektedir. Vaka ve kontrol çalışmaları, serum serbest östriol (SE₃) ve total human koryonik gonadotropin (T-hCG) ölçümlerinin yapılması ile Down sendromu belirleme oranının iki katına çıktığını göstermektedir. Bu değerlerden SE₃ miktarı Down sendromlu fetus taşıyan gebelerde normalden düşük olarak tesbit edilirken, serum T-hCG miktarı normalden daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada amaç, prenatal dönemde Down sendromunu belirleme oranının nasıl yükseltilebileceğini araştırmaktır.

Anahtar sözcükler: Down sendromu, alfa-fetoprotein, serbest östriol, total-human koryonik gonadotropin

Summary

Approximately 35 percent of all cases of Down's Syndrome in fetuses can be detected by measuring maternal serum alfa-fetoprotein during the second trimester in the general population of pregnant women. Recent case-control studies indicate that this detection rate could be approximately doubled by measuring serum levels of free-estriol and serum total human chorionic gonadotropin which are abnormally low and abnormally high, respectively, in women carrying fetuses affected by Down's syndrome. The objective of this study is to find ways to raise the detection rates of Down's syndrome in the prenatal period.

Key words: Down's syndrome, alfa-fetoprotein, free-estriol, total human chorionic gonadotropin.

Giriş

Klinikte rastlanan genetik kromozomal bozukluklar arasında en sık görüleni, sayısal kromozomal bozukluklardır.¹⁻³ %0.1-0.2 oranında rastlanan Down Sendromu'nun (trizomi 21) maternal yaşın artması ile yakından ilişkisi vardır.^{4,5} Yapılan taramalarda kromozom anomalisi görülme riski 35-39 yaşlarında %1.5 iken, 40 yaş ve üzerindeki gruplarda %4'e ulaşmaktadır.^{6,7} Bu nedenle 35 yaş ve üzerindeki gebelerde genetik amniyosentez rutin olarak uygulanan bir tarama yöntemi olmuştur.^{4,5} Bu invaziv yöntem ile Down sendromunun tanısı ancak %20-25 oranında konabilmektedir. Ayrıca pratikte, genetik amniyosentez girişiminin 35 yaş ve üzerindeki tüm gebeler tarafından kabul edilmemesi veya antenatal gebe izleme kalitesinin iyi olmaması sonucun-

da Down sendromuna tanı koyma oranı %15'lere düşmektedir.⁸

1984'den önce, aile anamnezinde Down sendromu olmayan gebelerde prenatal tarama, gebenin yaşını sormaktan, 35 yaşında ve/veya üzerinde ise amniyosentez yapmaktan öteye gitmemiştir. Bu yaklaşım ile de yaşlı gebelerde Down sendromlu fetusa rastlama riski arttırılmıştır.⁹ Maternal serum alfa-fetoprotein (MS-AFP) değeri yaş ile birleştirildiğinde ise Down sendromunu belirleyebilme oranı %5'ten %20'ye çıkmakta,¹⁰ serum serbest östriol (SE₃) ve total human koryonik gonadotropin (T-hCG)'nin rutin prenatal tarama protokolüne eklenmesi ile oran %60-65'e ulaşmaktadır. Bu nedenle MS-AFP, SE₃, T-hCG ve yaşın birlikte değerlendirilmesi gereklidir.^{11,12}

¹⁾ Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Başasistanı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

²⁾ Haydarpaşa Numune Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı

³⁾ Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Aile Hekimliği Uzmanı, Doç. Dr.

⁴⁾ Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada yaşları 24 ile 41 arasında olan, anamnezinde nöral tüp defekti veya Down sendromu olmayan, prenatal taramayı kabul eden gebeler ele alınmıştır. Çoğul gebeliği olan ve kromozomal yapıları bilinen gebeler çalışmadan çıkarılmıştır. Tablo 1'de gebelerin özellikleri görülmektedir.

Tablo 1
Taranan hastaların özellikleri

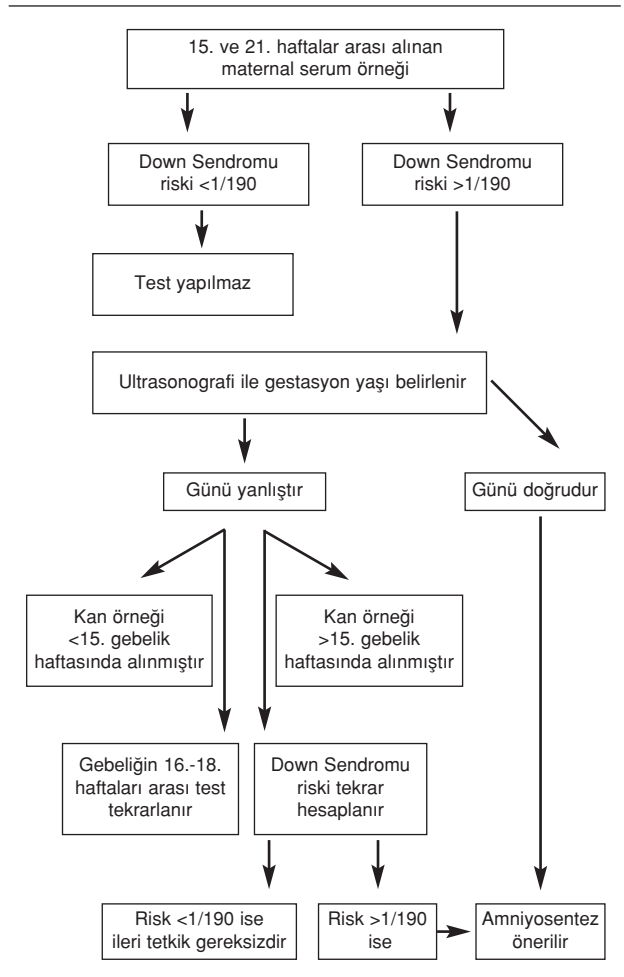
KARAKTERİSTİKLER	
Ortalama yaş (yıl)	27.6
Yaş >34 (%)	6.2
Ultrasonografi ile miat tayini (%)	4.2

Maternal serum üçlü tarama testi değerleri ile (normal değerler Tablo 2 de gösterilmiştir), annenin kilosu, insüline bağımlı diabetes mellitus hastalığı olup olmadığı, maternal yaş faktörleri birleştirilerek değerlendirilme alındı. Örneğin 24 yaşındaki bir gebenin sadece yaşı esas alınarak saptanan fetal Down sendromu riski 1/1070 iken, ölçülen biokimyasal değerleri anlamlı değilse, elde edilen sonuçların toplamı annenin yaşı ile ilgili riskle çarpılarak yeni risk belirlendi. Şekil 1 taranan gebeler için kullanılan protokolü göstermektedir. Tarama sonucu

Tablo 2
Maternal serum üçlü tarama testi normal değerleri

Test	Normal değerler
Serbest Östriol (SE₃)	<0.2 Gebelik dışında 2.5-7 18. Hafta 3.9 20. Hafta 3.5-12 23. Hafta 4.5-13 26. Hafta 5-14 29. Hafta 6.5-20 32. Hafta 8.24 35. Hafta 12.34 38. Hafta 15-44 41. Hafta
Alfa-Fetoprotein (AFP)	10.80 10. Hafta 20-110 15. Hafta 50-170 20. Hafta 100-320 25. Hafta 135-470 35. Hafta
Beta-hCG	10-30 1. Hafta 30-300 2. Hafta 300-3000 3. Hafta 3000-15000 4. Hafta 10.000-100.000 2. ve 3. Ay 50.00-50.000 2. Üç ay 2000-15.000 3. Üç ay
Down Sendromu Riski	> 1/250
Nöral Tüp Defekti Riski	> 2.5 1.5-2.5 Sını

pozitif ise fetusta Down sendromu minimum riskinin 1/190 olduğunu göstermektedir. Bu risk oranı, Down sendromunu belirleyebilme oranı ile yalancı pozitif testler arasındaki dengeyi gösterdiği için seçilmiştir. Gebelik yaşı son adet tarihine göre belirlenenlerde tarama testi sonucu pozitif ise ultrasonografi ile gebelik yaşının doğrulanması gerekmektedir, zira üçlü serum biokimyasal değerleri gebelik yaşına çok yakından bağlıdır. Ultrasonografi (USG) ile belirlenen gebelik yaşı, son adet tarihine göre hesaplanan yaşa uyuyor ise kromozom analizi için amniyosentez yapılmalıdır. Ancak gebelik yaşı USG ile doğrulanmamış ise Down sendromu riski, gebelik yaşı yeni bir esasa göre bir kez daha hesaplanmalıdır. Böylece gebenin fetal Down sendromu yönünden yüksek risk grubunda olabileceği ve daha önemlisi tarama testinin yalancı negatif olduğu sonucuna varılacaktır. Burada en önemli nokta, gebeliğin çok erken dönemlerinde (15. haftadan önce) yapılması halinde üçlü testin güvenilir olamayacağı ve testlerin daha sonra tekrarlanması gerektiğidir.



Şekil 1

Maternal serumda α -fetoprotein, T-hCG ve SE₃ ölçümleri ile fetal Down sendromu tarama protokolü

Bulgular

Eylül 1993 ile Mart 1997 tarihleri arasında tekil gebeliği olan toplam 118 olgu tarandı. Gebelerden 3 tanesinde tarama testi sonucu Down sendromunun varlığı saptandı, bu gebelere yeniden USG yapıldı ve gebelik yaşı yeniden belirlenerek amniyosentez uygulandı. Amniyosentez yapılan 2 olguda sonucun yalancı pozitif olduğu saptandı ve gebelik sürdürüldü (yalancı pozitiflik oranı %1.7); ancak 1 olguda Down sendromu tanısı konarak gebelik sonlandırıldı. Bir gebenin tarama testi sonucu normal sınırlar içinde bulunmasına karşın çocuğuna yeni doğan döneminde Down sendromu tanısı kondu (yalancı negatiflik oranı %0.82), majör kardiyak anomali ve akciğerde hipoplazi belirlendi. Yalancı pozitif olabileceği düşüncesi ile gebelere amniyosentez önerilmeden önce USG ile gebelik yaşı yeniden belirlenerek USG ve gebelik yaşı uyumu onaylandı. Tarama sırasında ortalama gebelik yaşı 18 hafta 1 gündü ve taranan olguların %90'ı 18 hafta 7 günlük idi.

Tartışma

Gebeliğin ikinci trimestrinde rutin prenatal tarama, üçlü biokimyasal değerler ve maternal yaş kombine edilerek Down sendromu tanısı konulabilmektedir.^{11,13,14} Bu uygulama, MS-APF ölçümleri ve yalnız maternal yaş kullanılarak şimdiye kadar yapılan protokollerden çok daha etkilidir. Down sendromu için uygulanan herhangi bir protokol, amniyosentez riskine karşın Down sendromunu belirleme özelliğinde olmalıdır.¹⁵ Bugünkü protokol, amniyosentez sırasında %1 oranında fetal kayıp riskine karşılık çok daha uygun bir belirleme oranı sağlamaktadır.

Ancak en iyi şartlarda dahi hastalığın tanınmasında başarı oran %60-64'tür, %36-40 olasılıkla Down sendromu tanısı konamayabilecektir. Yine 35 yaş ve üzerinde görülen kromozom anomalilerinde tam tanı konamayabileceği yaşlı gebelere anlatılmalıdır. Bu olgulara invaziv amniyosentez ve kordosentez gibi kesin tanı yöntemleri önerilmelidir.⁴

Hastalar izlenirken gebelik yaşını belirlemede ultrasonografi yapılmasının pozitiflik oranını düşürmede önemli rolü olacaktır.¹⁶ Her iki durumda invaziv genetik amniyosentez gerekliliği ortadan kalkacaktır. Gebelik yaşını belirlemede ultrasonografik biparyetal çap ölçümü önemlidir, zira Down sendromu'nun varlığında bu ölçümlerde değişiklik olmamaktadır.¹⁷

Üçlü tarama testinin uygulanma protokolünde değişiklik yapılmasının sonuç üzerine etkileri araştırıldığında; klasik tarama protokolü olan MS-AFP ve maternal yaş kombinasyonu ile Down sendromunun %60'luk belirlenebilme oranı %5'lik düşüş gösterecek ve gebelere amniyosentez önerilme zorunluluğu doğacaktır. Bu nedenle MS-APF, T-hCG ve SE₃'ün birlikte maternal yaş ile birleştirilmesi gelişebilecek hataları ortadan kaldıracaktır.¹⁸

Ancak tüm bu bilgilere rağmen tarama testi uygulanan ve karyotipleme önerilecek gebeler, deneyimli genetik merkezlere gönderilmelidir. Zira bu testler, gebe ve ailesi için stres yaratmaktan, gereksiz invaziv yöntemler uygulayıp tıbbi tahliye neden olmaktan, maternal mortalite ve morbiditeyi arttırmaktan sorumlu olacaktır.

Kaynaklar

1. **Canick JA, Palomaki GE, Osathanondh R.** Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester. *Prenat Diagn* 1990; 10: 546-8.
2. **Merkatz JR, Nitowsky HM, Macrj JN, Johnson WE.** An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
3. **Bogart MH, Pandian MR, Jones OW.** Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7: 623-30.
4. **Hook EB.** Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: further data and associations with maternal age. *Am J Human Genetics* 1987; 35: 110-6.
5. **Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG.** Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 387-402.
6. Report of the United Kingdom Collaborative Study on alpha-fetoprotein in relation to Neural Tube Defects: Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1997; 1: 1323.
7. **Knight EJ.** Alpha-fetoprotein. Methods in Clinical Chemistry'de. Pesch AJ, Kaplan L (Ed). St. Louis, C.V. Mosby, 1987; 459-65.
8. **Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW ve ark.** Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 883-7.
9. **Cuckle HS, Wald NJ.** Screening for Down's syndrome. Prenatal Diagnosis and Prognosis'de. Lilford RJ (Ed). London, Butterworth, 1990; 67-92.
10. **Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH.** Maternal alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down's syndrome. *Lancet* 1984; 1: 926-6.
11. **Haddow JE, Palomaki GE, Knight GL.** Combining maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and human chorionic gonadotropin measurements with maternal age to screen for fetal Down syndrome: A demonstration project. *N Eng J Med* 1992; 203: 3-5.
12. **Braunstein G, Rasar I, Adler D ve ark.** Serum HCG levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 678-81.
13. **Sheldon TA, Simpson J.** Appraisal of a new scheme for prenatal screening for Down's syndrome. *BMJ* 1991; 302: 1133-6.
14. **Canick JA.** Screening for Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and HCG. *J Clin Immunoassay* 1990; 13: 30-3.
15. **Wald NJ, Cuckle HS, Densem J ve ark.** Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 883.
16. **Cuckle HS, Wald NJ.** The effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometry on the sensitivity of alpha-fetoprotein screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 274-6.
17. **Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D.** Maternal serum screening for Down's syndrome; the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 144-9.
18. **Palomaki GE, Haddow JE, MSAFP.** Age and Down syndrome risk. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 460-3.

Geliş tarihi: 21. 06. 1997

Kabul tarihi: 13. 09. 1997

İletişim adresi:

Op. Dr. Serhat Dinlemez

Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Haydarpaşa İSTANBUL Tel: (0216) 345 46 80 / 1682